



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON
HIPERTRIGLICERIDEMIA GRAVE EN UNA
UNIDAD DE LIPIDOS**

**ANALYSIS OF PATIENTS WITH SEVERE
HYPERTRIGLYCERIDEMIA IN A LIPID UNIT**

Autor: Mikel Toquero Andino

Director: Dr. José L. Hernández.

Santander, Junio 2019

ÍNDICE

RESUMEN	pág. 3
ABSTRACT	pág. 3
INTRODUCCIÓN	pág. 4
Metabolismo	pág. 4
Lipolisis	pág. 5
Eliminación	pág. 6
Factores de transcripción	pág. 6
Ateroescclerosis	pág. 7
Prevalencia	pág. 8
Factores de riesgo	pág. 9
Tratamiento	pág. 11
OBJETIVOS	pág. 15
MATERIALES Y METODOLOGÍA	pág. 15
Pacientes	pág. 15
Diseño del estudio	pág. 15
Recogida de datos	pág. 16
Análisis estadístico	pág. 16
RESULTADOS	pág. 17
DISCUSIÓN	pág. 24
BIBLIOGRAFÍA	pág. 27

RESUMEN

PROPÓSITO: Hemos querido analizar el manejo terapéutico y el cumplimiento de objetivos lipídicos en los pacientes no derivados a Unidades especializadas de dislipemia en comparación con los que sí fueron derivados.

MÉTODOS: Hemos realizado un estudio retrospectivo de 95 pacientes con hipertrigliceridemia grave, cuyos datos fueron recopilados en una base de datos informatizada y analizados con el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 25.

RESULTADOS: Mediante este estudio, hemos podido observar cómo se obtienen mejores resultados en los objetivos lipídicos en el grupo de pacientes derivados frente al grupo de pacientes no derivados. El descenso ha sido mayor y estadísticamente significativo en los valores de triglicéridos, en los de colesterol total y tanto en el Score NAFLD como en el FIB4.

CONCLUSIÓN: Podemos afirmar que existe un beneficio estadísticamente significativo para los pacientes con hipertrigliceridemia grave que son derivados a Unidades especializadas de dislipemia.

Palabras clave: Hipertrigliceridemia, U. Lípidos, objetivos lipídicos, manejo terapéutico

ABSTRACT

PURPOSE: We have tried to analyse the therapeutic management and the lipidic objectives compliance in those patients referred to lipid units vs not referred ones.

METHODS: We have realized a retrospective research of 95 patients with severe hypertriglyceridemia, whose data was compiled in an informatized database and analysed with IBM® SPSS® Statistics version 25.

RESULTS: Thanks to this research, we have been able to notice that those patients who were referred to lipid units, achieved better results than those who were not referred. The decreased was higher and statistically significant in triglycerides, total cholesterol and at NAFLD and FIB4 Scores

CONCLUSION: We can ensure that there is a statistically significant benefit in those patients with severe hypertriglyceridemia referred to Lipid Units.

Key words: Hypertriglyceridemia, Lipid Unit, lipidic objectives, therapeutic management

INTRODUCCIÓN

METABOLISMO DE LOS TRIGLICERIDOS

Los triglicéridos son el tipo más común de grasa corporal. Proviene de alimentos como las mantequillas y los aceites, o de calorías adicionales que el cuerpo no necesita de inmediato y que el hígado transforma y almacena en los adipocitos.

Debido a su insolubilidad, estos triglicéridos se transportan en el plasma formando parte de las lipoproteínas, junto con el colesterol, los fosfolípidos y las apolipoproteínas. Su carácter neutro determina que, al igual que ocurre con los ésteres de colesterol, los TG se transporten contenidos dentro de su núcleo. Las lipoproteínas más ricas en TG son los quilomicrones (QM) y las VLDL. Los QM se sintetizan en el aparato digestivo para transportar los ácidos grasos y colesterol dietéticos hacia el hígado y el resto de tejidos, mientras que las VLDL se sintetizan en el hígado y transportan los lípidos de síntesis endógena¹.

El distinto origen de QM y VLDL en el ser humano, se justifica por la presencia de 2 formas distintas de apolipoproteínas B: apo B-48 y apo B-100, aunque ambas sean producto de un mismo gen (APOB). La apo B-100 se sintetiza en el hígado y se secreta a la circulación en las VLDL. En cambio, en el enterocito, el ARNm sufre la acción de la enzima apobec-1, que transforma una citosina en uracilo, lo que conlleva la aparición de un codón de parada². Como resultado, la proteína que se sintetiza representa únicamente el 48% de la secuencia del gen, de ahí su nombre de apo B-48.

La formación de los QM en el enterocito y de las VLDL en el hígado consiste en el ensamblaje de los distintos lípidos junto con el ensamblaje de las lipoproteínas específicas³. Una vez completada la formación de las distintas lipoproteínas, estas son secretadas al plasma, o bien a la linfa mesentérica en el caso de los QM, desde donde llegarán al torrente sanguíneo a través del conducto torácico.

Las VLDL y los QM recién secretados a la circulación presentan algunas diferencias. Aunque en ambas los triglicéridos son el componente mayoritario, los QM aparte de tener mayor tamaño, contienen una mayor proporción de TG (>95% de la masa) que las VLDL. Por su parte, las VLDL recién secretadas contienen mucha más cantidad del resto de componentes, a excepción de la apolipoproteína A. Esto se debe a que el hígado, a diferencia del intestino, es capaz de sintetizar apo A-V y apo E.

Todo esto justifica que la síntesis de QM sea mayor durante el periodo absorptivo y que su concentración en el plasma alcance su máximo en la fase postprandial. Por el contrario, también pueden explicar que se sinteticen pocos QM y menores de 100 nm cuando la dieta es pobre en grasas⁴. Esto demuestra el dinamismo del metabolismo de los QM para asegurar la eficiencia en la asimilación de los lípidos de la dieta.

En cambio, el metabolismo de QM y VLDL es similar y consiste en la hidrólisis de los TG que transportan mediante la lipoproteína lipasa (LPL) de la superficie endotelial que permite la captación de los AG libres por los tejidos subyacentes. Esto da como resultado el empobrecimiento de los QM y las VLDL en TG con la consiguiente formación de partículas remanentes, proporcionalmente más ricas en colesterol, las cuales se extraen, de forma definitiva, del plasma para su degradación. Como la vida media de los QM en el plasma es muy corta, en condiciones fisiológicas los QM sólo se detectan durante el periodo absorptivo, mientras que las VLDL, a pesar de ser más pequeñas que los QM (30-60 nm frente a 90-1.000 nm de diámetro), su permanencia en el plasma se prolonga durante unas cuantas horas, tiempo durante el cual, se transforman en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) primero y, finalmente, en lipoproteínas de baja densidad (LDL)⁵. En condiciones fisiológicas menos de la mitad de las VLDL producidas por el hígado acaban convirtiéndose en LDL.

LIPÓLISIS INTRAVASCULAR

Una vez en el plasma, tanto los QM como las VLDL experimentan cambios en su composición. Se desprenden de fosfolípidos y apolipoproteínas A-V y adquieren apolipoproteínas C y E procedentes de las HDL. Esta adquisición permite la acción lipolítica de la LPL⁶.

La LPL actúa, por lo tanto, en la luz vascular. Los AG resultantes cruzan la barrera endotelial y son captados por las células de los tejidos subyacentes, que los utilizarán para la obtención de energía, como sucede en el músculo, o los almacenarán previa reesterificación a TG, como ocurre en el tejido adiposo.

La actividad global de la LPL en el organismo determina, por tanto, la tasa de hidrólisis de los TG circulantes, lo que justifica que cualquier deficiencia de esta enzima conlleve una hipertrigliceridemia, como ocurre en el déficit de LPL de forma homocigota que causa hiperlipidemia tipo I o hiperquilomicronemia. Un síndrome similar se observa en el déficit de apo C-II. En esos casos deberán restringirse los AG de cadena larga al máximo, aportando únicamente los esenciales o los de cadena media, que se metabolizan por otra vía.

- La insulina aumenta la expresión de la LPL en el tejido adiposo; por lo tanto, durante la alimentación, los AG se dirigen principalmente a ese tejido.
- La progesterona estimula la LPL de las glándulas mamarias, lo que facilita que en la lactancia ese tejido se abastezca de AG para la formación de la leche.
- El ejercicio físico también produce un incremento de la actividad de LPL en el músculo esquelético.

Estos tres ejemplos demuestran que mediante la modulación de la actividad de la LPL se pueda abastecer aquellos tejidos que requieran mayores necesidades de AG⁷.

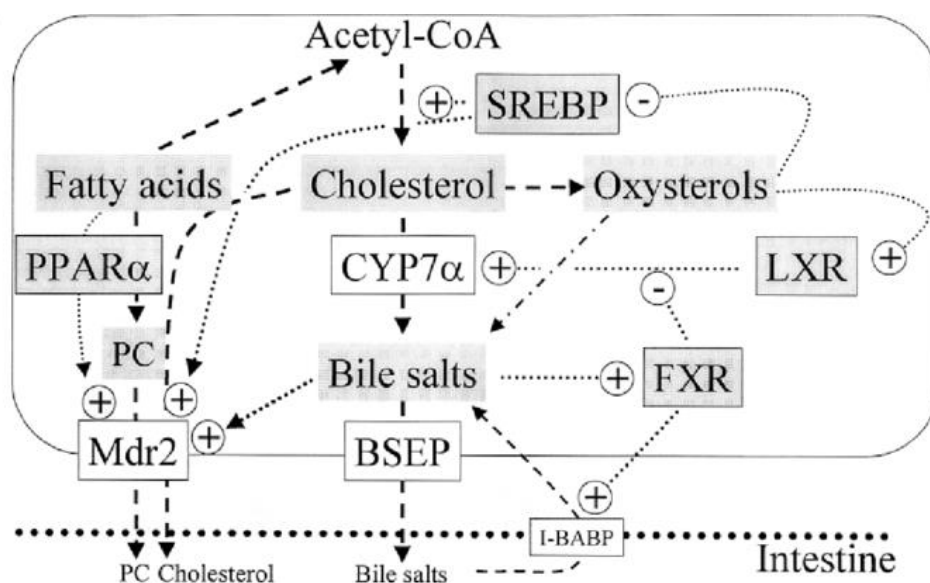
ELIMINACIÓN DE LAS PARTÍCULAS REMANENTES DEL PLASMA

Finalmente, las partículas remanentes obtenidas tras el metabolismo de los distintos triglicéridos, son reconocidas por los receptores hepáticos gracias a la Apo E y utilizando el receptor de LDL (rLDL), y el receptor relacionado con el rLDL (LRP), median su captación por endocitosis y su consecuente eliminación final del plasma. Para la unión de las remanentes a los receptores es esencial la pérdida de apolipoproteínas C, ya que un exceso de estas impide el reconocimiento de las partículas por el receptor⁸.

No obstante, en el hígado existen varios condicionantes para que se lleve a cabo la captación del remanente. Por un lado, la lipasa hepática que actúa sobre los fosfolípidos y se encarga de exponer la apo E en la superficie de la misma y, por otro lado, la partícula debe ser lo suficientemente pequeña como para penetrar en el espacio de Disse, donde será retenida⁹.

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN IMPLICADOS EN LA HOMEOSTASIA LIPÍDICA.

La mayoría de los mecanismos implicados en la homeostasia lipídica consisten en la regulación de la expresión proteica. Esta regulación se realiza mediante la activación de diversos factores de transcripción en respuesta a variaciones de las concentraciones de ácidos grasos, esteroides y ácidos biliares, y que tienen como objetivo mantener el suficiente aporte de lípidos a la célula, y prevenir los efectos tóxicos de una sobrecarga. El factor que ha demostrado mayor relevancia es: SREBP, que se activa en respuesta a la disminución de las concentraciones séricas de colesterol y que además regula la expresión de multitud de genes relacionados con la homeostasia lipídica, así como los receptores nucleares LXR, FXR y PPAR, que forman complejos con el receptor nuclear RXR para regular la expresión génica.



1. **SREBP:** Factor de transcripción con 3 isoformas que se activan en respuesta a una disminución del contenido de colesterol en el RE¹⁰.
 - a. La SREBP-2 estimula principalmente la transcripción de genes relacionados con la síntesis de colesterol y del LDL.
 - b. La SREBP-1a y, particularmente, SREBP-1c, que es la forma predominante en la mayoría de los tejidos, regulan la síntesis de AG, triglicéridos y fosfolípidos.
2. **LXR:** Este factor de transcripción, al contrario que hacia el SREBP, favorece la eliminación del exceso de colesterol de las células. Tiene un papel muy amplio, desde coordinar el transporte reverso de colesterol y su excreción hepática hasta la estimulación de la lipogénesis. Pero, además, recientemente se ha demostrado que la glucosa es capaz de activar directamente a LXR, por lo que este factor también es clave en el metabolismo glucídico¹¹.
3. **FXR:** Este factor es el encargado de controlar la homeostasia de los ácidos biliares, por lo que se expresa principalmente en el sistema enterohepático. Su activación determina la inhibición de la síntesis hepática de los ácidos biliares, pero en compensación, estimula la circulación enterohepática de los ya sintetizados¹².
4. **PPAR:** Existen 3 subtipos de PPAR, que son los encargados de la regulación del balance energético y sobre todo de la homeostasia de los AG. Este hecho, ha provocado que PPAR α sea una de las principales dianas farmacológicas en el tratamiento de la hipertrigliceridemia. La activación de PPAR α estimula la expresión de varias proteínas transportadoras, promueve el catabolismo de los TG y la captación y oxidación de los AG resultantes, por lo que reduce la disponibilidad de AG para la síntesis endógena de TG¹³⁻¹⁴.

RELACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS TRIGLICÉRIDOS CON LA ARTEROSCLEROSIS

El papel de los triglicéridos en la arterosclerosis ha sido ampliamente debatido. Sin embargo, cada día los estudios están aportando más evidencias que apoyan la idea de que la elevación, tanto de las lipoproteínas como de los remanentes, constituyen factores de riesgo independientes para la enfermedad cardiovascular (ECV)¹⁵⁻¹⁶.

Por un lado, es evidente que las VLDL están indirectamente implicadas en la aterogénesis, ya que, además de ser precursoras de las LDL, su elevación se asocia al aumento de LDL pequeñas y densas y a la disminución de HDL, hechos que aumentan por sí mismos, las probabilidades de padecer una ECV. Ésta es una situación que se observa habitualmente en individuos con diabetes tipo 2 o síndrome metabólico. Por otro lado, cada vez existen más datos que sugieren que las VLDL pueden tener una implicación directa en esta gracias a su capacidad para atravesar la barrera endotelial¹⁷.

Zilversmit, fue el primero en proponer dicho papel en la aterogénesis, al encontrar una correlación positiva entre la actividad de la lipoproteinlipasa y el acumulo de colesterol en la pared aórtica de conejos¹⁸. Según este, las VLDL/QM se adherirían al endotelio dañado de las arterias, donde la LPL los hidrolizaría reduciendo su tamaño y facilitando su acceso al espacio subendotelial. Estos resultados han sido corroborados con las nuevas observaciones que demuestran que tanto las VLDL como los QM pueden penetrar en la pared arterial, bien por transcitosis o por infiltración a través del espacio intercelular (no está completamente esclarecido).

Esto tiene diversas consecuencias. Primero, las partículas son hidrolizadas y captadas por macrófagos que adquieren el aspecto de célula espumosa y puede conllevar su muerte. Después, estas partículas liberadas, pueden estimular el reclutamiento de monocitos en la pared vascular (expresando MCP-1, VCAM-1 e ICAM-) y su consiguiente adhesión al endotelio. Por último, también existen evidencias de que las partículas remanentes aumentan el estrés oxidativo, induciendo la expresión de genes proinflamatorios como son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e IL-6.

Todos estos procesos adquieren una especial relevancia en la fase posprandial, ya que se ha visto que tras una ingesta rica en grasas los pacientes con enfermedad CV, muestran una mayor lipemia posprandial que los no afectados, lo cual sugiere que en los primeros el catabolismo de estas lipoproteínas es deficiente, aumentando así el potencial aterogénico de estas.

PREVALENCIA DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

Según la sociedad europea de aterosclerosis (EAS), la hipertrigliceridemia moderada es definida como niveles de triglicéridos >150 mg/dL y niveles >880mg/dL se consideran como hipertrigliceridemia severa. La hipertrigliceridemia severa es rara y normalmente se asocia con mutaciones monogénicas y con un riesgo aumentado de pancreatitis.

Según los datos del último informe de la Sociedad Española de Arteriosclerosis de 2007¹⁹, la evolución de los valores medios de triglicéridos en pacientes adultos de 35-65 años, en España, ha aumentado desde el año 1992 al año 2002 una media de 135 a 171 mg/dl.

En otro estudio realizado en población laboral española (estudio IBERMUTUAMUR)²⁰ en el que se estudiaron más de 216.000 trabajadores, entre mayo de 2004 y marzo de 2005, la media de la concentración de triglicéridos fue más baja que en los anteriores estudios al tratarse de una población más joven, y claramente más elevada en varones (121 mg/dl) que en mujeres (77 mg/dl). En este mismo estudio el porcentaje de individuos con triglicéridos superiores a 200 mg/dl fue de 8,3% (11% en hombres y 3,5% en mujeres).

En Estados Unidos la prevalencia de hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) a partir de los resultados del US National Health and Nutrition Examination Survey III realizado entre los años 1988 - 1994, en una muestra representativa de 8.814 individuos mayores de 20 años²¹ fue del 30% (35% en hombres y 25% en mujeres), y se observaron diferencias también entre razas.

FACTORES DE RIESGO DE HIPERTRIGLICERIDEMIA

Una dieta con elevado contenido en ácidos grasos monoinsaturados, mejora la sensibilidad insulínica y reduce los niveles de TG en el periodo postprandial, comparada con dieta con elevado contenido en ácidos grasos saturados. Esto se ha demostrado con una marcada reducción de triglicéridos mediante el tratamiento con altas dosis de ácidos grasos omega 3. A pesar de ello, se sabe que una dieta basada en comida natural también conlleva un efecto clínicamente significativo. Por lo que tanto los suplementos farmacológicos, como los alimentos enriquecidos con omega 3 pueden ser útiles en el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

En gente con hipertrigliceridemia grave, se ha objetivado la necesidad de disminuir al máximo la cantidad de grasas en la dieta (<30g/día). Incluso, se podría valorar el consumo únicamente de ácidos grasos de cadena media que no son transformados en quilomicrones, ya que pueden atravesar directamente la barrera intestinal y ser metabolizados por el hígado.

No solo el metabolismo de los ácidos grasos es importante. Es sabido que el metabolismo de la glucosa está claramente relacionado y que cualquier elevación en la cantidad de carbohidratos de la dieta, conllevará un aumento de los triglicéridos. Este aumento será más pronunciado cuanto mayor sea la elevación de los HC y más reducido este su metabolismo (diabetes o Sdr. Metabólico). Esto justifica que la pérdida de peso conlleve un aumento de la sensibilidad a la insulina y descienda los niveles de triglicéridos y en diversos estudios se ha demostrado que el ejercicio físico regular aumenta los beneficios de la pérdida de peso.

Por último, comentar que un mínimo consumo de alcohol en pacientes con hipertrigliceridemia tiene consecuencias importantes en sus niveles plasmáticos, algo que en el resto de pacientes sin hipertrigliceridemia no ocurre, salvo con cantidades muy superiores.

TRIGLICERIDOS Y RCV

Grandes estudios prospectivos han demostrado que los triglicéridos prandiales y los remanentes de colesterol predicen mejor el RCV que las cifras de TG obtenidas tras el ayuno²²⁻²³⁻²⁴⁻²⁵. La elevación de los triglicéridos como factor de riesgo cardiovascular está relacionado con el hecho de que cerca de un tercio de los adultos tienen niveles de triglicéridos >150mg/dL²⁶.

Las posibles causas de hipertrigliceridemia son diversas (tabla), pero su herencia poligénica sumada a los factores ambientales es lo más importante a la hora de realizar una prevención primaria de ECV.

Predisposición genética
Obesidad
Diabetes tipo 2
Consumo de alcohol
Dieta alta en carbohidratos simples
Enfermedad renal
Hipotiroidismo
Embarazo (la concentración fisiológica de triglicéridos se duplica durante el tercer trimestre)
Paraproteinemias y enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico
Múltiples medicamentos incluyendo: <ul style="list-style-type: none">• Corticoides• Estrógenos, especialmente los de vía oral• Tamoxifeno• Antihipertensivos: b-bloqueantes, tiazidas• Isotretinoína• Resinas secuestradoras de A. Biliares• Ciclosporina• Terapias antirretrovirales (inhibidores de proteasa)• Medicación Psicotropa: fenotiazinas, antipsicóticos de segunda generación

TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

El primer paso es considerar las posibles causas de la hipertrigliceridemia y evaluar el riesgo CV total del paciente. Como objetivo primordial debemos marcarnos el alcanzar unos niveles de LDL por debajo de lo recomendado, ya que la reducción de triglicéridos tiene una menor repercusión en el riesgo total. Esto no justifica olvidarse de los triglicéridos, ya que los estudios recientes avalan su aumento del riesgo cardiovascular de forma independiente.

¿Cuándo y cómo empezar el tratamiento de la HTG?

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
El tratamiento farmacológico debe ser considerado en pacientes de alto riesgo con TG >200mg/dL	Ila	B
El tratamiento con estatinas debe ser considerado de primera línea en pacientes con hipertrigliceridemia y alto riesgo cardiovascular	IIb	B
En pacientes de alto riesgo con TG >200mg/dL se debe considerar la combinación de fenofibrato con estatinas	IIb	C

a Tipo de recomendación. b Nivel de evidencia. Guía de la esc/eas 2016

Como se puede extrapolar de la tabla, a pesar de que el riesgo CV esté aumentado a partir de los 150 mg/dL²⁷, el uso de fármacos para bajarlos solo debe ser considerado con niveles >200mg/dL en los que los cambios en estilos de vida no han sido suficientes. En este último caso, disponemos de diversas opciones: estatinas, fibratos, inhibidores de PCSK9 y ácidos grasos omega 3.

ESTATINAS

Estos fármacos son la primera opción, tanto en la reducción del riesgo cardiovascular como en el tratamiento de la hipertrigliceridemia moderada, porque tienen efectos significativos en la mortalidad cardiovascular y en la mayoría de sus factores de riesgo.

FIBRATOS

Los fibratos son agonistas de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR- α), que actúan regulando varios pasos del metabolismo lipídico, reclutando diferentes cofactores y genes de regulación. Como consecuencia, los fibratos tienen eficacia disminuyendo tanto los TG en ayunas como los postprandiales y las partículas remanentes. Su efecto en las HDL es modesto²⁸.

Su eficacia clínica se ha demostrado en 5 estudios prospectivos: Helsinki Heart Study (HHS), Veterans Affairs High-density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT), Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study, Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) and Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³².

A pesar de que el estudio Cardíaco de Helsinki demostró una reducción significativa de RCV con gemfibrocilo, ni el FIELD ni el ACCORD obtuvieron tales resultados. Estos efectos fueron más evidentes en sujetos con TG elevados y bajos niveles de HDL. En el resto de parámetros, los resultados fueron equívocos y solo un estudio, ACCORD, analizó el efecto del fibrato junto al tratamiento de estatinas³³⁻³⁴.

Los fibratos son generalmente bien tolerados con pocos efectos adversos: molestias gastrointestinales <5%, exantemas 2% y miopatías (mayores en combinación con estatinas cuyo metabolismo es inhibido por algunos fibratos como gemfibrocilo), elevación de enzimas hepáticas y colelitiasis como efectos adversos mejor conocidos³⁵.

En el estudio FIELD se observó un pequeño pero significativo aumento en la incidencia de pancreatitis (0.8% vs 0.5%) y TEP (1.1% vs 0.7%).

Por último, todos los fibratos producen un aumento de la creatinina sérica (reversible con el abandono de la medicación) y de la homocisteína (considerado relativamente débil con respecto al RCV)³⁶. Además, no solo aumentan los niveles de homocisteína, los fibratos producen un aumento tanto del HDL como de la apoA1 por lo que los beneficios superan a los riesgos³⁷.

ACIDO NICOTÍNICO

El ácido nicotínico ha demostrado disminuir la entrada de ácidos grasos en el hígado y la secreción de VLDL por este, efecto causado aparentemente por la acción de la lipasa del tejido adiposo. Además, parece que estimula la producción de apoA1 y la consiguiente elevación de HDL³⁸.

El ácido nicotínico no solo reduce los niveles de TG, sino que también hace lo propio con el LDL y todas las proteínas que contienen apoB. Se ha demostrado que, con una dosis diaria de 2 gr, reducen los TG un 20–40% y los LDL-C un 15–18% y aumentan los HDL-C un 15–35%³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰.

Desgraciadamente, dos estudios randomizados (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH) y Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE)) usando, respectivamente, ácido nicotínico vs placebo con simvastatina y ácido nicotínico/laropirant vs placebo en pacientes tratados con simvastatina no han demostrado beneficios en los eventos cardiovasculares y han hecho cuestionarse los beneficios del ácido nicotínico en el manejo lipídico⁴¹⁻⁴². Por si fuera poco, se ha visto un aumento en la frecuencia de efectos adversos en los grupos tratados con niacina. Estos resultados han hecho que la EMA suspenda el tratamiento con ácido nicotínico/laropirant en Europa.

ACIDOS GRASOS OMEGA 3

Los ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA) se usan para disminuir los triglicéridos, afectando especialmente a las partículas VLDL. El mecanismo implicado no es bien conocido, pero se piensa que está relacionado, al menos en parte, a su capacidad para interactuar con los PPAR y reducir la secreción de apoB. Aun así, es necesaria mayor información clínica para la prescripción de estos ácidos grasos.

Tres estudios recientes, realizados en sujetos con hipertrigliceridemia en tratamiento con EPA, han demostrado una reducción significativa en los niveles séricos de TG de hasta un 45%, dependiendo de la dosis⁴³⁻⁴⁴. En cambio, un metaanálisis que incluía 63030 sujetos de 20 estudios diferentes no ha demostrado un efecto significativo de los omega 3 en los eventos CV {RR 0.96 [95% IC 0.90, 1.02]; $P = 0.24$ } o en mortalidad total [RR 0.95 (95% CI 0.86, 1.04); $P = 0.28$]⁴⁵. A pesar de esto, la FDA ha aprobado el uso de ácidos grasos omega 3 como suplemento alimentario en pacientes con TG > 496 mg/dL.

Aunque un reciente estudio japonés ha demostrado una reducción de eventos CV con su uso⁴⁶, la información continúa sin ser concluyente y su efecto clínico parece relacionado con efectos no lipídicos⁴⁷⁻⁴⁸.

La administración de ácidos grasos omega 3 se considera segura y sin interacciones farmacológicas destacables. De todas formas, el efecto antiagregante puede incrementar las probabilidades de sangrado, especialmente en combinación con otros antiagregantes como son la aspirina o el clopidogrel. Recientemente un estudio ha relacionado el riesgo de cáncer de próstata con una dieta rica en ácidos grasos omega 3⁴⁹.

La etiología genética de la hipertrigliceridemia parece muy compleja⁵⁰⁻⁵¹, aunque se asume que la elevación moderada de los niveles de TG (entre 2.0-10.0 mmol/L) es causada por efecto poligénico de múltiples genes que influyen en la producción y eliminación de las VLDL.

En cambio, la hipertrigliceridemia severa capaz de causar pancreatitis y depósitos lipídicos (>1000mg/dL), está relacionada con seis genes (LPL, apoC2, apoA5, LMF1, GP1HBP1 y GPD1) que poseen un efecto monogénico en la regulación de la eliminación de quilomicrones.

Recientemente, se han desarrollado, por un lado, una terapia para la deficiencia de LPL⁵² y, por otro lado, una nueva diana terapéutica, la apoC3 que, en caso de estar aumentada, inhibe la actividad de la LPL. En resumen, estas nuevas opciones terapéuticas nos obligan a tomar conciencia y a realizar una búsqueda activa de estos pacientes.

Por último, no podemos terminar sin hablar de la pancreatitis. El riesgo de padecer una pancreatitis es clínicamente significativo si los niveles de triglicéridos sobrepasan los 880mg/dL (la HTG es la causa de cerca del 10% del total de pancreatitis), e incluso con concentraciones entre 440-880mg/dL también es posible, por lo que son necesarias las acciones para prevenir la pancreatitis aguda.

Un reciente estudio de cohortes prospectivo (n = 33346) ha demostrado que el riesgo de pancreatitis aumenta significativamente con el incremento de los niveles séricos de TG, dejando claro que los niveles TG como factor de riesgo están siendo infraestimados⁵³.

Esto obliga a realizar una restricción calórica y grasa (10-15% del total de la dieta) y abstinencia alcohólica. Además, se recomienda comenzar tratamiento con fenofibrato + ácidos grasos omega 3 o ácido nicotínico. Debe valorarse añadir lomitapide en casos muy severos⁵⁰.

En general, se observa un descenso considerable de los niveles de TG en los 2-5 días siguientes al inicio del tratamiento. Sin embargo, en las ocasiones que necesitemos un descenso mayor y más rápido, la plasmaféresis es considerada la mejor opción⁵⁴.

OBJETIVOS

1. **Analizar las características epidemiológicas de los pacientes con cifras de TG >800 mg/dl.**
2. **Analizar el manejo terapéutico de estos pacientes.**
3. **Valorar las causas de hipertrigliceridemia grave en nuestro medio.**
4. **Valorar el grado de cumplimiento de los objetivos lipídicos de estos pacientes.**
5. **Valorar el porcentaje de derivación de los pacientes con hipertrigliceridemia grave a Unidades especializadas de dislipemia.**

METODOLOGÍA

PACIENTES

Hemos incluido a todos los pacientes con unas cifras de triglicéridos >800 mg/dl incluidos en la base de datos del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde enero de 2017 hasta noviembre de 2018. El Hospital Universitario Marqués de Valdecilla es un hospital de tercer nivel del norte de España, que atiende a una población aproximada de 350,000 habitantes.

La determinación de los niveles de triglicéridos se realizó mediante el análisis de una muestra de sangre venosa que se envió al laboratorio de Bioquímica del Hospital.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes con cifras de triglicéridos por encima de 800 mg/dl desde enero de 2017 hasta noviembre de 2018. Los datos del seguimiento también fueron recogidos a partir de las historias clínicas. El conjunto de pruebas de laboratorio en este proyecto, fueron llevadas a cabo por los médicos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, tanto por los especialistas de la Unidad de Lípidos, como por el resto de médicos del hospital. Cuando era posible, las historias clínicas eran revisadas tras el primer tratamiento y al final del seguimiento. En estas consultas de seguimiento, los estudios fueron solicitados en función de los signos y síntomas clínicos que presentaba el paciente.

RECOGIDA DE DATOS

Se recogieron las siguientes variables: nivel de triglicéridos, colesterol total, LDL, HDL de la analítica previa a la del estudio. Además, se buscó la edad, sexo, procedencia, hábito tabáquico, consumo de alcohol, diagnósticos de HTA, DM2, hiperuricemia, enfermedad CV, IC, pancreatitis y antecedentes familiares de dislipemia y enfermedad CV precoz. Después, se volvió a la analítica del estudio y se anotaron: las cifras de glucosa, creatinina, ALT, AST, GGT, FAL, amilasa, triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL, albumina, TSH, HbA1C, triglicéridos de quilomicrones, colesterol de quilomicrones y plaquetas, con lo que se calculó el Score NAFDL y el FIB4. También se obtuvo el peso, talla, IMC, perímetro de cintura y la presencia de obesidad, Sdr. Metabólico, estigmas lipídicos, arco corneal y xantomas y se analizó el tipo de tratamiento, su derivación, los niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL obtenidos tras el primer tratamiento y los niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL, albumina, AST, ALT y plaquetas, junto con los Score NAFDL y FIB4, al final del seguimiento.

Para terminar, se obtuvieron los datos antropométricos del paciente al final del seguimiento junto con la cantidad de episodios de pancreatitis que se tuvieron durante este.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron recopilados en una base de datos informatizada y analizados con el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 25. Las variables cualitativas se expresaron como número y porcentaje y se compararon mediante la prueba de χ^2 o el test exacto de Fisher. Las variables cuantitativas se expresaron como media (desviación estándar) o mediana y rango intercuartílico según cumplieran o no el criterio de normalidad y las comparaciones entre ellas se llevaron a cabo mediante la prueba T de Student o la U de Mann-Whitney según fuese apropiado. Las diferencias temporales entre las variables cuantitativas se analizaron mediante el test de Wilcoxon de medidas repetidas. Se consideraron como estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, 95 pacientes fueron analizados en el Servicio de Análisis Clínicos del HUMV. De esta muestra, 25 pacientes cumplieron los criterios de Síndrome Metabólico (HDL < 40, TA > 130/85, glucosa en ayunas > 100 y perímetro abdominal > 102cm), 4 pacientes presentaban Insuficiencia Cardíaca al diagnóstico y 6 pacientes tenían historia de pancreatitis.

A continuación (Tabla 1) se exponen las características epidemiológicas de los pacientes a estudio.

VARIABLE	N	%
SEXO (VARON)	74	77,9
TABACO (ACTIVO)	31	32,6
ALCOHOL (ACTIVO)	40	42,1
HTA	51	53,7
DM2	33	34,7
HIPERURICEMIA	37	39,0
ENF CV PREVIA	12	12,6
TIPO DE ECV		
• C.ISQ	3	3,2
• ACVA	2	2,1
• EA. PERIFERICA	6	6,3
I. CARDIACA	4	4,2
H. DE PANCREATITIS	6	6,3
ANT. FAM. DISLIPEMIA		
• HIPERCOL	5	5,3
• HIPERTG	6	6,3
• MIXTA	11	11,6
ENF. CV PRECOZ FAM.	7	7,4
OBESIDAD	35	36,8
SINDROME MET.	25	26,3

Tabla 1. Datos epidemiológicos basales

La media de edad de los 95 pacientes con hipertrigliceridemia (rango de 800 a 5774 con una mediana de 1102), fue de $51,95 \pm 10,8$ y el 77,9% (n=74) eran varones. De todos ellos el 53,68% (n=51) procedían de atención primaria y el resto de diferentes especialidades médicas (Digestivo, Reumatología, Infecciosas, Oncología...)

Con respecto a sus hábitos tóxicos conviene señalar que solo se han considerado los consumidores activos en el momento del diagnóstico, excluyendo aquellos que habían abandonado el hábito. Además, a la hora de preguntar sobre antecedentes familiares, tanto de dislipemia como de enfermedad precoz, muchos referían no acordarse por lo que el número (23% y 7,4%) puede estar infraestimado.

Por último, nos gustaría resaltar que solo un 12,6% de los pacientes presentaban antecedentes personales de ECV por lo que la mayoría son pacientes en los que la Prevención Primaria podría evitar problemas mayores.

También queríamos ilustrar (Tabla 2) los valores basales de laboratorio de nuestros pacientes.

VARIABLE	N	MEDIA ± DE
GLUCOSA	92	137 ± 84
CREATININA	89	0,94 ± 0,54
ALT	87	45 ± 40
AST	86	58 ± 92
GGT	87	362 ± 973
FAL	84	97 ± 62
AMILASA	31	67 ± 40
TRIGLICERIDOS	95	1415 ± 846
COLESTEROL TOTAL	87	220 ± 61
COLESTEROL HDL	81	47 ± 21
COLESTEROL LDL	45	101 ± 39
COLESTEROL NO HDL	81	175 ± 63
TSH	59	2,6 ± 1,7
HBA1C	36	7,8 ± 2,3
TRIGLICERIDOS QM	20	1388 ± 1011
COLESTEROL QM	21	162 ± 136
PLAQUETAS	82	222500 ± 60654
SCORE NAFLD	46	1,07
SCORE FIB4	78	1,99

Tabla 2. Valores analíticos basales

En esta tabla podemos observar como la media de la mayoría de los valores (glucosa, ALT, AST, GGT, FAL, amilasa, TG, CT, HbA1C) están alterados desde el inicio del seguimiento y que en muchos casos llevan años estándolo. Tanto es así que, al diagnóstico, la media del Score NAFLD era de 1,07 y sabemos que $>0,675 = F3$ (numerosos septos sin cirrosis) - $F4$ (cirrosis). Esto se debe en parte a la alta prevalencia de obesidad (36,8%), al consumo elevado de alcohol (42,1%) y a la alteración de los valores lipídicos presentes en la tabla.

A la hora de valorar las diferentes causas de hipertrigliceridemia grave en nuestro medio (Tabla 3), hemos podido observar que lo más habitual es que se sumen diferentes etiologías posibles como son el alcohol, la diabetes y el síndrome metabólico.

CAUSA	N	PORCENTAJE
ALCOHOL		
• ACTIVO	40	42,1
• EX	46	48,4
DM2	33	34,7
SINDROME METABOLICO	25	26,3
FARMACOS (VIH)	9	9,5
PRIMARIAS	4	4,2

Tabla 3. Etiología de la Hipertrigliceridemia

De los 95 pacientes que entraron en nuestro estudio, el 90,5% de ellos habían consumido alcohol de manera regular en algún momento de su vida y está demostrado que el alcohol es una causa habitual de aumento de triglicéridos, por lo que habría que hacer mucho hincapié en el abandono del hábito alcohólico de estos pacientes. Además, un 34,7% de los pacientes estaban diagnosticados de Diabetes Mellitus 2 y de estos, el 75,8% cumplían criterios de Síndrome Metabólico.

Por otro lado, observamos un número pequeño de pacientes (n=4) que padecían algún tipo de Hipertrigliceridemia Primaria y solo un 23% de los pacientes presentaban antecedentes familiares de dislipemia, lo que va en relación con la alta prevalencia de HTG secundarias que existen en nuestro medio.

Para terminar, queríamos remarcar la alta prevalencia de hipertrigliceridemias secundarias a fármacos que hemos encontrado en nuestra muestra. Casi un 10% de las hipertrigliceridemias eran secundarias a algún tipo de tratamiento, como puede ser el tratamiento frente al VIH con la terapia TARGA.

Desde el punto de vista del manejo terapéutico (Figura 1), se obtuvieron los siguientes resultados:

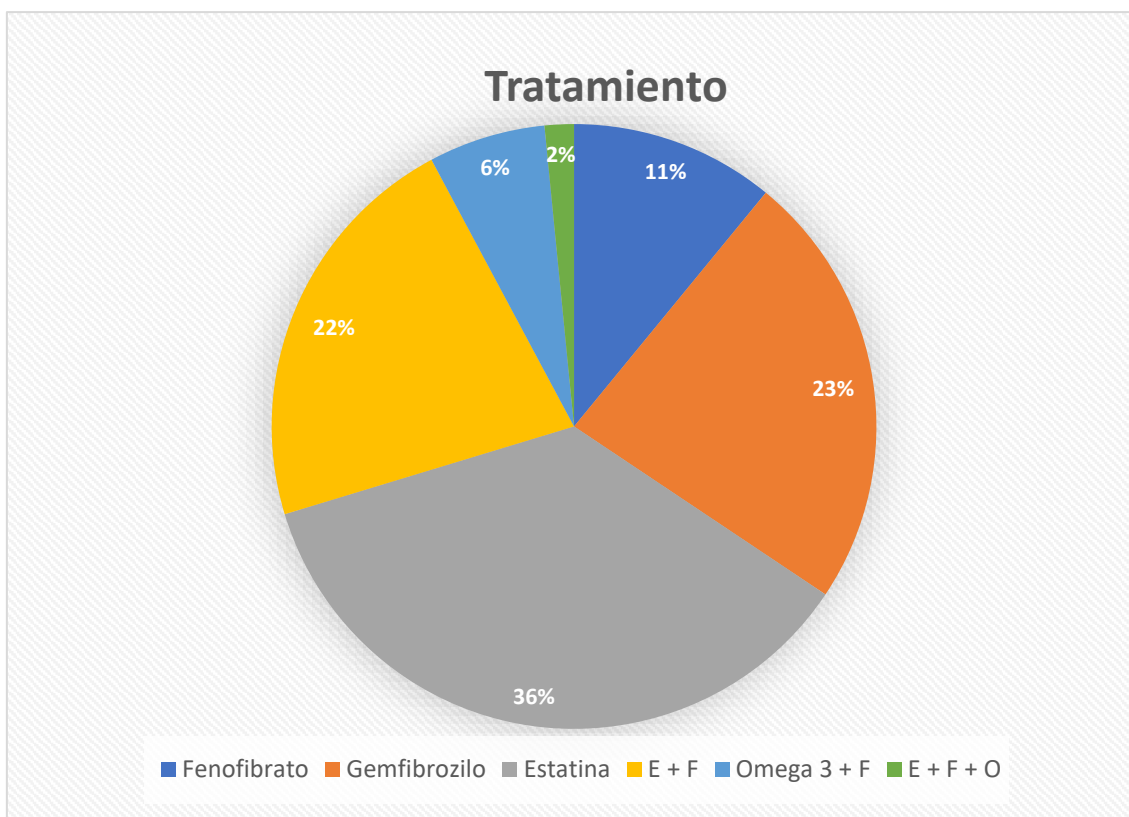


Figura 1. Tratamiento

Valoramos 2 tipos de tratamiento diferentes: las recomendaciones dietéticas y de ejercicio (solo un 32,6% de los pacientes las recibieron, es decir, solo en uno de cada 3 pacientes se insistió en la importancia de adquirir unos hábitos de vida saludable) y la prescripción de fármacos.

En este último apartado se observó un alto porcentaje de tratamientos con estatinas (36%) en comparación con el número de tratamientos con fibratos (11%) y, a pesar de los altos niveles de lipemia, solo un 30% de los pacientes recibieron tratamiento con una combinación de fármacos.

Para terminar, queremos resaltar que 29 pacientes (30%) no recibieron ningún tipo de tratamiento hipolipemiante, salvo en algunas ocasiones tratamiento para la deshabituación alcohólica.

Después de analizar el manejo terapéutico de estos pacientes, quisimos valorar el grado de cumplimiento de los objetivos lipídicos que se obtenían con estos tratamientos. Para ello, medimos los valores analíticos de los pacientes en 3 tiempos diferentes (Antes de comenzar el primer tratamiento – Tras el inicio del primer tratamiento – Al finalizar el seguimiento) y obtuvimos los siguientes resultados:

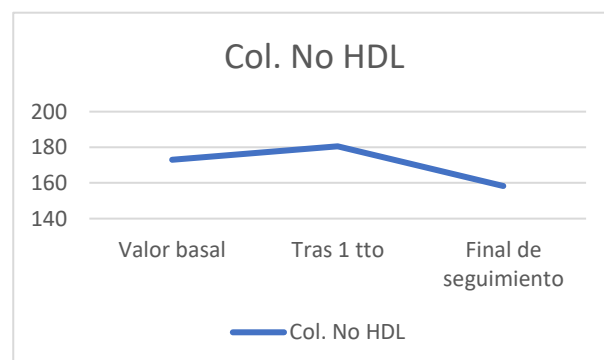
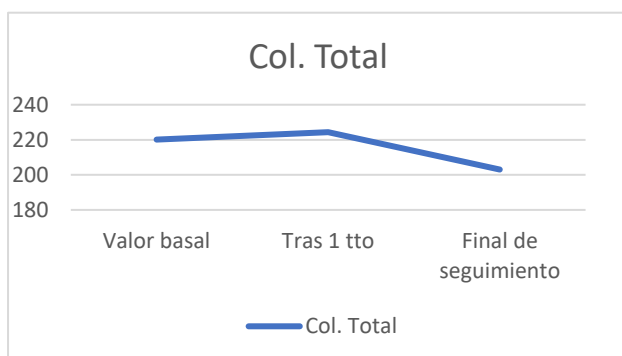
VARIABLE	VALORES BASALES	TRAS 1 TRATAMIENTO	FINAL DE SEGUIMIENTO	P1	P2
TRIGLICÉRIDOS	1415	423	349	<0,0001	<0,0001
COLESTEROL TOTAL	220	224	203	0,68	0,02
COLESTEROL HDL	47	44	45	0,43	0,48
COLESTEROL NO HDL	173	181	158	0,82	0,02

Tabla 4. Evolución lípidos P1: valor basal vs tras 1º tratamiento P2: valor basal vs valor final

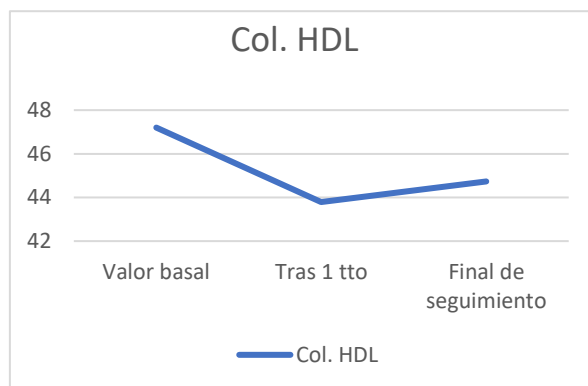
Como se puede observar, tanto en las figuras como en la tabla, hubo tres tipos diferentes de evoluciones. En el primer caso (triglicéridos), se vio un claro descenso desde el principio reduciéndose su valor a 1/3 y en cambio desde este momento al fin del tratamiento su descenso fue mucho menor, únicamente un 17%.



Por el contrario, en el caso, tanto del colesterol total como del no HDL, se observó un ligero aumento tras el primer tratamiento, pero con un descenso aun mayor al final lo que conllevó a un descenso total entre un 8-9%.



Por último, nos quedaría el Colesterol HDL que, a pesar de tener también un descenso en su concentración, en este caso sería perjudicial para el paciente por los beneficios que tienen niveles >50mg en la prevención de eventos cardiovasculares adversos.



A parte de los valores de lipemia, también quisimos valorar los niveles algunas enzimas hepáticas (AST y ALT), de albumina y de plaquetas con los que mediante una ecuación obtuvimos los valores de los Scores NAFLD y FIB4 que indican la probabilidad de que la esteatohepatitis de los pacientes de nuestra muestra acabe en cirrosis (F4).

VARIABLE	N	BASAL	FINAL DE SEGUIMIENTO	P
AST	86 vs 82	58,23	42,74	0,3
ALT	87 vs 85	44,97	35,16	0,02
Albumina	73 vs 71	4,24	4,32	0,09
Plaquetas	82 vs 72	222500	225000	0,18
NAFLD	46 vs 29	1,07	0,83	0,42
FIB4	62 vs 62	2,04	1,68	0.21

Tabla 5. Evolución hepática

Como se puede observar en la tabla 5, los pacientes presentaron un claro descenso tanto en sus enzimas hepáticas como en los Scores predictores de cirrosis con el correspondiente aumento de plaquetas y albumina. Esto se justifica por una mejoría de la función hepática después del seguimiento realizado. Sin embargo, las diferencias fueron significativas solo en el caso de los niveles plasmáticos de ALT.

Nos gustaría terminar el apartado de resultados valorando el grado de derivación de los pacientes con Hipertrigliceridemia grave a Unidades especializadas de dislipemia.

Comenzamos remarcando que únicamente el 17,9% de los pacientes fueron derivados a la Unidad de Lípidos. Teniendo en cuenta este porcentaje, vamos a recalcar la gran diferencia porcentual que existen entre los pacientes derivados y los no derivados a la U. de Lípidos (Tabla 6).

VARIABLES	SE DERIVÓ A U. LÍPIDOS	N	MEDIA INICIO	MEDIA TRAS 1 TRATAMIENTO	MEDIA FIN
Triglicéridos	Si	17 vs 17 vs 16	1554	537*	291*
	No	78 vs 68 vs 73	1385	442*	362*
Col. Total	Si	17 vs 17 vs 17	233	351*	194*
	No	70 vs 78 vs 75	217	296*	205*
Col. HDL	Si	17 vs 17 vs 13	44	36	43
	No	64 vs 75 vs 73	48	34	45
Col. No HDL	Si	17 vs 13	189	-	163*
	No	64 vs 73	171	-	159
NAFLD	Si	10 vs 7	1,05	-	0,13*
	No	36 vs 22	1,07	-	1,05
FIB4	Si	12 vs 12	2,18	-	1,31*
	No	66 vs 60	2,02	-	1,75

*p<0,05 (comparaciones frente al valor basal)

Tabla 6: Pacientes derivados vs no derivados

En relación a los valores de triglicéridos, el descenso desde el inicio del tratamiento a la finalización del mismo ha sido de un 81,3% en el caso de los pacientes derivados a la Unidad de lípidos; frente al descenso de un 73,9% en los no derivados, lo que resulta en una diferencia entre unos y otros del 7,4%.

En cuanto al colesterol total, el descenso fue 3 veces mayor en los pacientes derivados en comparación con los no derivados (un 16,7% frente a un 5,5%)

Y, por último, no podemos dar por terminada la tabla sin comentar lo ocurrido con los Scores NAFLD y FIB4, cuyos datos demuestran que en el grupo de pacientes derivados el descenso desde el inicio del tratamiento a la finalización del mismo fue de un 87,6% y de un 40% (estadísticamente significativo); mientras que en los no derivados el descenso fue únicamente de un 1,9% y un 13%. En el grupo de pacientes derivados la media paso de tener fibrosis significativa, de acuerdo con este índice, ($>0,675 = F3-F4$) a un resultado indeterminado y en cambio, el grupo no derivado se mantuvo igual, solo objetivándose un descenso $<2\%$.

DISCUSIÓN

La hipertrigliceridemia grave suele cursar de forma asintomática sin manifestaciones específicas de órgano o sistema que orienten hacia el diagnóstico, por lo que es esencial un control con un perfil lipídico de los pacientes con Factores de Riesgo Cardiovascular. Se analizan, a continuación, los resultados más relevantes obtenidos en nuestro trabajo.

Se hace patente, en nuestro estudio, y concuerda con la literatura médica actual, la gran cantidad de pacientes con presencia de múltiples FRCV, algunos de ellos con antecedentes familiares y personales de enfermedad CV precoz. Hemos pasado de ser un país donde la vida activa y la dieta mediterránea eran nuestra seña de identidad, a todo lo contrario, un país donde el sedentarismo y las dietas ricas en grasas predominan incluso entre los más jóvenes. Esto demuestra lo importante que sería desarrollar medidas específicas por parte del gobierno para fomentar la vida saludable (disminuir los impuestos de frutas y verduras, impedir la entrada de coches en las ciudades como ya ocurre en Madrid, prestaciones económicas para la gente que use la bicicleta como medio de transporte...). Esto además de contribuir a un mantenimiento del medio ambiente, supondría una prevención sobre las ECV.

En lo que se refiere a las pruebas de laboratorio y a la afectación orgánica, destaca el gran efecto negativo que la HTG tiene sobre el hígado y las pruebas de función hepática (ALT, AST, GGT, FAL), algo que va incluso más allá de su simple alteración, ya que al realizar el Score NAFLD, el resultado medio de nuestros pacientes es $>0,675$ (indicativo de fibrosis importante). En contraposición, nos ha sorprendido la baja incidencia de episodios de pancreatitis durante el periodo de estudio, dadas las altas cifras de triglicéridos que presentaban nuestros pacientes (solo 1/95 presento un episodio). Esto creemos que pueda deberse a la rápida regresión a la media que ocurre al tener valores tan extremos y también al corto periodo de seguimiento de nuestra muestra.

A la hora de valorar las posibles causas de esta hipertrigliceridemia, hemos visto que lo habitual es la presencia de diferentes factores etiológicos en un mismo paciente. Por un lado, hemos observado un alto porcentaje de pacientes con consumo moderado-alto de alcohol (90,5%), lo que deja patente la normalidad con la que la población ve el consumo de alcohol, algo que se ve ya desde los comienzos en la adolescencia. Además, hemos podido observar que más de 3/4 de los pacientes diabéticos, no solo presentan diabetes mellitus, sino que además cumplen los criterios del síndrome metabólico, algo que indica que este tipo de FRCV no son independientes y que hay que vigilar a estos pacientes de una manera mucho más estrecha. Por otro lado, hemos visto una baja prevalencia de hiperlipemias primarias, concordante con la literatura previa, y una alta presencia de hipertrigliceridemias secundarias al uso de fármacos, en nuestro caso, muchas de ellas en relación con la terapia contra el VIH.

Desde el punto de vista del manejo terapéutico llegamos a la conclusión de que 2/3 de los médicos no le dan la relevancia necesaria o se les olvida recordarles a sus pacientes (al menos no dejan constancia en la historia clínica) lo importante que es empezar con la adquisición de unos hábitos de vida saludable (disminución de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados y aumento de frutas y verduras, aumento de la actividad física, cese absoluto del consumo de alcohol...). Tras esto, analizamos que tipo de fármacos o combinación de ellos eran los más utilizados (estatinas con un 36%), lo que demuestra que un alto porcentaje de clínicos pautan estatinas que son capaces de disminuir tanto los niveles de colesterol como de triglicéridos (fármacos de amplio espectro), en vez de utilizar fármacos más específicos de cada tipo de alteración lipídica como pueden ser los fibratos (34%) o las combinaciones.

Tras valorar el manejo terapéutico, quisimos analizar el grado de cumplimiento de objetivos lipídicos que obtenían nuestros pacientes. Al hacerlo, observamos que se obtenía un descenso, estadísticamente significativo $<0,05$, tanto en el caso de triglicéridos como en el colesterol total y colesterol no HDL (equivalente en nuestro estudio al colesterol LDL por imposibilidad de calcular a través de la fórmula de Friedewald el colesterol LDL con cifras de triglicéridos >400). Por el contrario, vimos también un ligero descenso del colesterol HDL que resultó no ser significativo.

Además de estudiar la evolución de la lipemia tras el tratamiento, también quisimos estudiar como evolucionaban las pruebas de función hepática y sus Scores correspondientes. En este caso, vimos una mejoría de todos los parámetros (descenso de AST, ALT, NAFLD y FIB4 con aumento de albumina y plaquetas) pero solo resultó estadísticamente significativo el descenso de ALT.

Por último, no queríamos terminar nuestro trabajo sin hacer especial mención de nuestra Unidad de Lípidos. Para empezar, queremos comentar el bajo porcentaje de derivación (únicamente 17,9%) que hemos visto en nuestros pacientes a pesar de seleccionar aquellos pacientes con los triglicéridos más elevados. Esto indica claramente que existe un exceso de confianza de los médicos en sus habilidades para tratar este tipo de pacientes que verán con muy poca frecuencia. Pero ahora viene una pregunta obligada, ¿Tienen una mejor evolución los pacientes derivados a una Unidad especializada en tratar pacientes con dislipemia que los no derivados? Pues lo cierto es que sí. Hemos podido comprobar cómo los pacientes derivados partían de unas cifras de triglicéridos y colesterol mayores y tras el periodo de estudio acababan con cifras menores que los no derivados, pero sobre todo hay una cosa que nos ha llamado especialmente la atención y que teníamos que resaltar aquí:

Esto nos permite concluir que existe en nuestra comunidad una falta de derivación de los pacientes con Hipertrigliceridemia Grave a las Unidades de Lípidos y que estas unidades especializadas tienen mejores resultados en el tratamiento de dichas patologías. Así, podemos concluir que existe una falta de derivación a consultas especializadas en dislipemias y que estas unidades con mayor experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes graves pueden contribuir a mejorar el control de los pacientes con hipertrigliceridemias graves.

LIMITACIONES

Nuestro estudio tiene limitaciones. Primero, nuestros resultados solo pueden ser aplicados a grupos de pacientes con hipertrigliceridemia grave y no a los pacientes habituales de una consulta de atención primaria. Segundo, se trata de un estudio retrospectivo por lo que presenta las limitaciones inherentes a este tipo de estudios, es decir, dificultad en la ejecución, tamaño muestral elevado, necesidad de un registro exacto, sesgos de selección o de información...

Pese a las limitaciones que hemos mencionado al principio de este apartado, los resultados de nuestro estudio se ajustan fielmente a la realidad clínica que es lo que queríamos analizar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shen H, Howles P, Tso P. From interaction of lipidic vehicles with intestinal epithelial cell membranes to the formation and secretion of chylomicrons. *Adv Drug Del Rev* 2001;50:S103-S125.
2. Chan L. RNA editing: exploring one mode with a poliprotein BmRNA. *Bioessays* 1993;15:33-41.
3. Shelness GS, Sellers JA. Very-low-density lipoprotein assembly and secretion. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:151-7.
4. Green PH, Glickman RM. Intestinal lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1981;22:1153-73.
5. Kane JP, Havel RJ. Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. 1995:1853-1888.
6. Kolset SO, Salmivirta M. Cell surface heparan sulfate proteoglycans and lipoprotein metabolism. *Cell Mol Life Sci* 1999;56:857-70.
7. Merkel M, Kako Y, Radner H, et al. Catalytically inactive lipoprotein lipase expression in muscle of transgenic mice increases very low density lipoprotein uptake: direct evidence that lipoprotein lipase bridging occurs in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:13841-6.
8. Mahley RW, Ji ZS. Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E. *J Lipid Res* 1999;40:1-16.
9. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002;109:1125-31.
10. Mitro N, Mak PA, Vargas L, et al. The nuclear receptor LXR is a glucose sensor. *Nature* 2007;445:219-23.
11. Edwards PA, Kast HR, Anisfeld AM. BAREing it all: the adoption of LXR and FXR and their roles in lipid homeostasis. *J Lipid Res* 2002;43:2-12.
12. Fruchart JC, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor- α activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:245-57.
13. Vu-Dac N, Gervois P, Jakel H, et al. Apolipoprotein A5, a crucial determinant of plasma triglyceride levels, is highly responsive to peroxisome proliferator-activated receptor α activators. *J Biol Chem* 2003;278: 17982-5.

14. Brewer HB, Jr. Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1999;83:3F-12F.
15. Twickler T, Dallinga-Thie GM, Chapman MJ, Cohn JS. Remnant lipoproteins and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:140-7.
16. Le NA, Walter MF. The role of hypertriglyceridemia in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:110-5.
17. Proctor SD, Mamo JC. Retention of fluorescent-labelled chylomicron remnants within the intima of the arterial wall—evidence that plaque cholesterol may be derived from post-prandial lipoproteins. *Eur J Clin Invest* 1998;28:497-503.
18. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979;60:473-85.
19. Villar F, Banegas JR, Donado J deM, Rodríguez F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Madrid: Sociedad Española de Arteriosclerosis; 2007.
20. Sánchez-Chaparro MA, Román García J, Calvo Bonacho E, Gómez Larios T, Fernández Meseguer A, Sáinz Gutiérrez JC, et al. Prevalencia de factores de riesgo vascular en la población laboral española. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:421-30.
21. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 2002;287:356-9.
22. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:427–436.
23. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309–316.
24. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299–308.
25. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014;371:32–41.
26. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–137.
27. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio

- E Boekholdt SM Ouwehand W Watkins H Samani NJ Saleheen D Lawlor D Reilly MP Hingorani AD Talmud PJ Danesh J . Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634–1639.
28. Chapman MJ Redfern JS McGovern ME Giral P . Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314–345.
 29. Keech A Simes RJ Barter P Best J Scott R Taskinen MR Forder P Pillai A Davis T Glasziou P Drury P Kesäniemi YA Sullivan D Hunt D Colman P d'Emden M Whiting M Ehnholm C Laakso M . Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861.
 30. ACCORD Study Group Ginsberg HN Elam MB Lovato LC Crouse JR 3rd Leiter LA Linz P Friedewald WT Buse JB Gerstein HC Probstfield J Grimm RH Ismail-Beigi F Bigger JT Goff DC Jr Cushman WC Simons-Morton DG Byington RP . Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574.
 31. Frick MH Elo O Haapa K Heinonen OP Heinsalmi P Helo P Huttunen JK Kaitaniemi P Koskinen P Manninen V et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237–1245.
 32. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation* 1992;86:839–848.
 33. Keene D Price C Shun-Shin MJ Francis DP . Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014;349:g4379.
 34. Ip CK Jin DM Gao JJ Meng Z Meng J Tan Z Wang JF Geng DF . Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015;191:138–148.
 35. Davidson MH Armani A McKenney JM Jacobson TA . Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(6A):3C–18C.
 36. Jun M Zhu B Tonelli M Jardine MJ Patel A Neal B Liyanage T Keech A Cass A Perkovic V . Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2061–2071.
 37. Taskinen MR Sullivan DR Ehnholm C Whiting M Zannino D Simes RJ Keech AC Barter PJ . Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with

- homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:950–955.
38. Kamanna VS Kashyap ML . Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;101(8A):20B–26B.
 39. Canner PL Berge KG Wenger NK Stamler J Friedman L Prineas RJ Friedewald W . Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–1255.
 40. Bruckert E Labreuche J Amarencio P . Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210:353–361.
 41. AIM-HIGH Investigators Boden WE Probstfield JL Anderson T Chaitman BR Desvignes-Nickens P Koprowicz K McBride R Teo K Weintraub W . Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255–2267.
 42. HPS2-THRIVE Collaborative Group Landray MJ Haynes R Hopewell JC Parish S Aung T Tomson J Wallendszus K Craig M Jiang L Collins R Armitage J . Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203–212.
 43. Ballantyne CM Bays HE Kastelein JJ Stein E Isaacsohn JL Braeckman RA Soni PN . Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012;110:984–992.
 44. Kastelein JJ Maki KC Susekov A Ezhov M Nordestgaard BG Machielse BN Kling D Davidson MH . Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:94–106.
 45. Wei MY Jacobson TA . Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:474–483.
 46. Yokoyama M Origasa H Matsuzaki M Matsuzawa Y Saito Y Ishikawa Y Oikawa S Sasaki J Hishida H Itakura H Kita T Kitabatake A Nakaya N Sakata T Shimada K Shirato K . Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090–1098.
 47. Hooper L Thompson RL Harrison RA Summerbell CD Ness AR Moore HJ Worthington HV Durrington PN Higgins JP Capps NE Riemersma RA Ebrahim SB Davey Smith G . Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752–760.
 48. Marchioli R Barzi F Bomba E Chieffo C Di Gregorio D Di Mascio R Franzosi MG Geraci E Levantesi G Maggioni AP Mantini L Marfisi RM Mastrogiuseppe G Mininni N Nicolosi GL Santini M Schweiger C Tavazzi L Tognoni G Tucci C

Valagussa F . Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897–1903.

49. Brasky TM Darke AK Song X Tangen CM Goodman PJ Thompson IM Meyskens FL Jr Goodman GE Minasian LM Parnes HL Klein EA Kristal AR . Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1132–1141.
50. Hegele RA Ginsberg HN Chapman MJ Nordestgaard BG Kuivenhoven JA Averna M Borén J Bruckert E Catapano AL Descamps OS Hovingh GK Humphries SE Kovanen PT Masana L Pajukanta P Parhofer KG Raal FJ Ray KK Santos RD Stalenhoef AF Stroes E Taskinen MR Tybjærg-Hansen A Watts GF Wiklund O . The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:655–666.
51. Johansen CT Wang J Lanktree MB McIntyre AD Ban MR Martins RA Kennedy BA Hassell RG Visser ME Schwartz SM Voight BF Elosua R Salomaa V O'Donnell CJ Dallinga-Thie GM Anand SS Yusuf S Huff MW Kathiresan S Cao H Hegele RA . An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1916–1926.
52. Gaudet D Méthot J Déry S Brisson D Essiembre C Tremblay G Tremblay K de Wal J Twisk J van den Bulk N Sier-Ferreira V van Deventer S . Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther* 2013;20:361–369.
53. Lindkvist B Appelros S Regner S Manjer J . A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatology* 2012;12:317–324.
54. Ewald N Hardt PD Kloer HU . Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497–504.